

VŠB – Technická univerzita Ostrava
Fakulta elektrotechniky a informatiky
Katedra kybernetiky a biomedicínského inženýrství

Simulační úloha plánování radioterapie
A simulation task in radiotherapy planning

Zadání bakalářské práce

Student:

Jana Dobešová

Studijní program:

B2649 Elektrotechnika

Studijní obor:

3901R039 Biomedicínský technik

Téma:

Simulační úloha plánování radioterapie
A Simulation Task in Radiotherapy Planning

Zásady pro vypracování:

1. Seznámení se s principy přístrojů, které jsou využívány v radioterapii.
2. Seznámení se se softwarovým prostředím pro plánování radioterapie.
3. Seznámení se s matematickými modely, které hodnotí účinnost radioterapie.
4. Návrh a implementace algoritmů pro detekci ozařovaného objektu v MATLABu.
5. Návrh a implementace algoritmů pro simulaci zářičů a svazků záření v MATLABu.
6. Návrh a implementace algoritmů pro výpočet dodané dávky záření a poškození normální tkáně.
7. Vytvoření grafického uživatelského rozhraní v MATLABu pro simulaci ozařovacího procesu radioterapie.
8. Zhodnocení dosažených výsledků práce.

Seznam doporučené odborné literatury:

- [1] FELTL, David a Jakub CVEK. *Klinická radiologie*. 1st ed. Havlíčkův Brod: TOBIÁŠ, 2008. ISBN 978-80-7311-103-8.
- [2] KARBAN, Pavel. *Matlab a Simulink*. 1. vyd. Praha: COMPUTER PRESS, 2006. ISBN 80-251-1448-1.
- [3] KUNA, Pavel a Leoš NAVRÁTIL, et al. *Klinická radiobiologie*. 1. vyd. Praha: Manus, 2005. ISBN 80-86571-09-2.

Formální náležitosti a rozsah bakalářské práce stanoví pokyny pro vypracování zveřejněné na webových stránkách fakulty.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Jan Kubíček**

Datum zadání: 01.09.2013

Datum odevzdání: 07.05.2014



doc. Ing. Jiří Koziolek, Ph.D.
vedoucí katedry



prof. RNDr. Václav Snášel, CSc.
děkan fakulty

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracovala samostatně. Uvedla jsem všechny literární
prameny a publikace, ze kterých jsem čerpala.

V Ostravě 7.května 2014 .

.....
.....

Abstrakt

Tato bakalářská práce se věnuje problematice ionizujícího záření a jeho využití v léčbě zhoubných a nezhoubných nádorů.

Teoretická část pojednává o účincích ionizujícího záření na tělo a principech ozařování. Jsou zde popsány také parametry, které ovlivňují terapii a proces jejího plánování.

Praktická část se zabývá návrhem programu, který je vytvořen v prostředí MATLAB a umožňuje výběr snímku nádoru, detekci požadovaného nádoru a následné modelování izocentricky fokusovaného svazku ze zářičů. Ve vytvořeném programu je na výběr ze čtyř staticky umístěných zářičů. Celé ozařování probíhá v 2D poli.

Hlavním výsledkem práce je vytvoření programu pro simulaci ozařovacího procesu radioterapie.

Klíčová slova

Ionizující záření, stereotaktická radioterapie, plánování radioterapie, dávka, absorpce.

Abstract

This bachelor thesis deals with the problematic of ionizing radiation and its use in treating malignant and benign tumors.

Theoretical part describes effects of ionizing radiation on the body and principles of radiation. There are also marked parameters, that influence therapy process and its planning.

The practical part deals with design of the program, which is created in MATLAB environment and allows you to select the image of the tumor, detection of required tumor and subsequent modeling isocentric focused beam of radiation sources. The program offers four radiation sources, that are stationary placed. The entire radiation takes place in 2D array.

The main result of the work is to create a program, that simulates the radiation process of radiotherapy.

Key words

Ionizing radiation, stereotactic radiotherapy, planning of radiotherapy, dose, absorption

Seznam použitý symbolů a zkratek

3D – CRT	3D konformní radioterapie
BED	Biologická efektivní dávka
CT	Computer Tomograph
CTV	Clinical target volume
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
GTV	Gross tumor volume
IMRT	Intensity moduled radiotherapy
LQ	Lineárně kvadratický model
MLC	Multileaf collimator
MR	Magnetická rezonance
NT	Normální zdravá tkáň
NTCP	Normal tissue complication probability
PTV	Planning target volume
RTG	rentgen
SAD	Skin axis distance
SSD	Skin source distance
TCP	Pravděpodobnost vyléčení nádoru
TR	Terapeutický poměr
TU	Nádorová tkáň

Obsah

Úvod.....	1
1. Radioterapie	2
1.1 Ionizující záření.....	2
1.2 Nežádoucí účinky radioterapie	3
2. Principy ozařování.....	4
2.1 Teleterapie – zevní radioterapie	4
2.2 Brachyterapie – kontaktní radioterapie	5
2.3 Ozařovací techniky.....	5
2.4 Stereotaktická radioterapie a radiochirurgie.....	6
2.4.1 Leksellův gama nůž.....	7
2.4.2 Cyberknife.....	8
2.4.3 Stereotaktický lineární urychlovač.....	8
3. Fyzikální a radiobiologické faktory v radioterapii	10
3.1 Lineárně-kvadratický model (LQ).....	10
3.2 Biologická efektivní dávka BED.....	10
3.3 Predikce radioterapeutického efektu – pravděpodobnost vyléčení nádoru TCP a poškození normální tkáně NTCP	12
4. Postup plánování radioterapie	14
4.1 Fixace a lokalizace	15
4.2 Konturování.....	16
4.3 Plánování svazku záření	16
4.4 Simulace ozařovacího plánu.....	18
5. Popis vytvořeného programu	19
5.1 Segmentace obrazu.....	21
5.1.1 Ruční detekce	21
5.1.2 Automatická detekce	22
5.2 Zvolení izocentra.....	24
5.3 Volba zářičů	24
5.4 Výpočet dávky.....	25
Závěr	28

Seznam použité literatury.....	29
--------------------------------	----

Úvod

Radioterapie neboli ozařování, představuje léčbu nádorových onemocnění pomocí ionizujícího záření. Cílem je dodat do postiženého přesně definovanou dávku záření za minimálního poškození zdravé tkáně.

Teoretická část se zabývá problematikou radioterapie. Informuje o základních účincích ionizujícího záření na lidský organismus. Seznamuje se základními principy léčby maligních i benigních nádorů pomocí stereotaktické radioterapie a s fyzikálními a radiobiologickými účinky této radioterapie. Uvádí základní výpočty dodání celkové dávky ozáření do těla pacienta, pravděpodobnostní vyléčení nádoru a rozsah poškození normální tkáně. Práce sleduje celý proces plánování radioterapie, až do samotného ozáření pacienta. Pacient musí projít snímkováním a umístěním těla do správné ozařovací polohy a následným ověřováním správnosti plánování. Celý plán provádí zkušený tým lékařů a radiologických fyziků.

Praktická část bakalářské práce se zabývá zjednodušením plánování radioterapie. Program je vytvořen v grafickém rozhraní v prostředí MATLAB. Cílem je prakticky přiblížit plánování radioterapie laické veřejnosti.

1. Radioterapie

Radioterapie je klinický obor využívající účinků ionizujícího záření v léčbě jak zhoubných (maligních), tak nezahubných (benigních) nádorů. Cílem je aplikovat na postižené místo v těle pacienta přesně definovanou dávku záření a přitom co nejméně zasáhnout okolní zdravou tkáň.

Radioterapie patří mezi základní metody léčby zhoubných nádorů a je účinnou metodou léčby nádorových onemocnění a vybraných nenádorových stavů.

1.1 Ionizující záření

Ionizující záření je takové, jehož kvanta mají natolik vysokou energii, že jsou schopna vyrážet elektrony z atomového obalu a tím látku ionizovat. K odštěpení dochází, když je energie záření větší než vazebná energie elektronu. Za energetickou hranici ionizujícího záření se bere energie 5 keV pro běžné druhy záření (fotonové, elektronové a alfa).[2]

Zdrojem ionizujícího záření může být radionuklid nebo urychlovač částic. Emise radionuklidového zdroje záření je dána jeho aktivitou (Becquerel [Bq]). Becquerel je aktivita radioaktivní látky, kdy dojde k jednomu rozpadu atomového jádra za jednu sekundu. Aktivita radionuklidového zdroje klesá vlivem spontánního rozpadu s časem podle exponenciálního zákona. Pokles aktivity radionuklidového zářiče je dán vztahem (1), poločas rozpadu nuklidu je dán vztahem (2).

$$A = A_0 e^{-\lambda t} \quad (1)$$

A..... aktivita

λ rozpadová konstanta, která souvisí s poločasem rozpadu nuklidu

$$T_{1,2} = \frac{\ln 2}{\lambda} \quad (2)$$

$T_{1,2}$ poločas rozpadu nuklidu

Ionizující záření interaguje s látkou dvěma procesy. Při střetu s látkou dochází k absorpci a rozptylu. Absorbovaná energie se ukládá do excitovaných a ionizovaných atomů nebo molekul, anebo se spotřebovává na rozrušení vazeb mezi atomy. Rozptyl se charakterizuje jako změna směru záření vyvolaná účinkem silových polí hmotných elementů. Jak rozptyl, tak absorpce vedou k zeslabení primárního svazku záření. Absorpci elektromagnetického záření hmotným prostředím je popsáno Lambertovým-Beerovým zákonem (3). [1]

$$I = I_0 e^{-\mu d} \quad (3)$$

I Hustota proudu nenabitých částic

μ lineární součinitel zeslabení

d..... tloušťka absorpční vrstvy

1.2 Nežádoucí účinky radioterapie

Nežádoucí účinky radioterapie se dělí na lokální a systémové reakce a poté na reakce časně a pozdní. Lokální iradiační reakce jsou změny ve tkáni způsobené přímo procházejícím svazkem ionizujícího záření. Obtíže jsou omezeny pouze na ozařovanou oblast. Systémové iradiační reakce se objevují u velkých ozařovaných objemů. Jsou to nespecifické reakce jako celková únava, malátnost a nechutenství. Časně iradiační reakce jsou charakterizovány častým buněčným dělením buněk kmenových, ze kterých vznikají diferenciací zralé funkční buňky s omezenou životností. Tyto tkáně reagují na ozáření poměrně rychle. Čas nástupu akutní reakce koreluje s životností diferencovaných buněk, intenzita reakce odpovídá rovnováze mezi relativním počtem zaniklých kmenových buněk a relativním počtem nově vzniklých kmenových buněk, tzv. repopulací. Pozdní iradiační reakce se týkají tkání a orgánů s pomalým buněčným obratem. Iradiační reakce se objevuje po týdnech až měsících po ukončení ozařování a má charakter atrofie. Častá je nadprodukce kolagenu způsobující typické fibrózy.

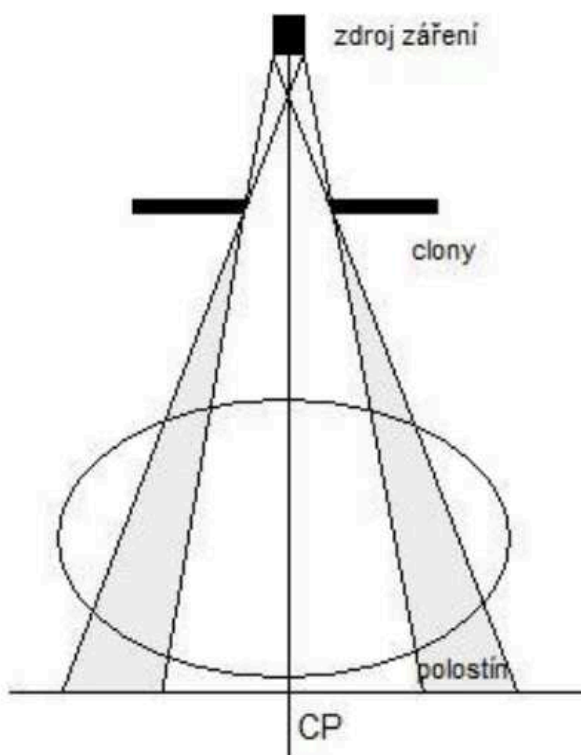
2. Principy ozařování

Podle vzájemného umístění pacienta a zdroje záření rozlišujeme dva základní principy radioterapie: teleterapii a brachyterapii.

2.1 Teleterapie – zevní radioterapie

Zdroj ionizujícího záření se u teleterapie nachází mimo tělo pacienta. Cílový objem v těle pacienta je ozařován přes kůži. Využívá se radionuklidových zdrojů, urychlovačů částic i terapeutických RTG přístrojů.

Radionuklidové ozařovače používají jako zdroj ionizujícího záření radionuklid ^{60}Co . Zdroj je dokonale odstíněn olovem, wolframem nebo ochuzeným uranem. Ozařovací svazek vychází z hlavice pouze v době ozařování při přesunutí zdroje do pracovní polohy. Užitečný svazek záření vymezuje kolimační systém. Je tvořen dvěma páry clon, které umožní vymezit obdélníkový nebo čtvercový průřez svazku. Nevýhodou těchto přístrojů je, že ^{60}Co zdroj není bodovým zdrojem a to nám komplikuje geometrii svazku a dává vznik tzv. geometrickému polostínu (znázorněno na Obrázek 1).



Obrázek 1: Vznik geometrického polostínu
Zdroj: Molenda, Lukáš, *přednášky radioterapeutické přístroje VŠB*

Lineární urychlovač urychluje svazek elektronů na lineární dráze. Elektrony jsou získávány termoemisí žhaveného vlákna. Generování elektronů je zajištěno elektronovým dělem, který je tvořen žhavenou katodou a mřížkou. Počátek urychlovací struktury tvoří anodu. Dále se v urychlovací struktuře tvoří impulsy mikrovlnného signálu pro elektromagnetické pole. Urychlovací struktura je tvořena měděnou evakuovanou trubicí rozdělenou prstenci na urychlovací dutiny. Urychlené elektrony opouštějí urychlovací strukturu ve formě úzkého rovnoběžného svazku. Pomocí soustavy cívek a stáčecího magnetu dopadají na výstupní okénko urychlovací struktury pouze elektrony s požadovanou energií. Velikost a tvar svazku jsou formovány kolimačním systémem a přidavnými tubusy. [1]

Rentgenové ozařovače produkují terapeutické svazky záření X. Na rozdíl od diagnostických RTG využívají tyto přístroje vyšší energie fotonů a doba ozáření je několik minut. Zdrojem záření je rentgenka s generátorem vysokého napětí v rozsahu 10-300 kV, při anodovém proudu 1-30 mA. Výstupní dávka záření musí být přesně monitorována. To nám umožňují ploché ionizační komory, přes které prochází terapeutický svazek záření X vycházející z anody rentgenky.

2.2 Brachyterapie – kontaktní radioterapie

Brachyterapie neboli kontaktní radioterapie znamená, že zdroj ionizujícího záření je uvnitř těla pacienta, přímo v cílovém objemu nebo v jeho bezprostřední blízkosti. Používají se různé radionuklidové zdroje aplikované do těla pacienta. Zdroje jsou otevřené (roztok či suspenze) nebo uzavřené. Nejčastěji používané radionuklidy jsou ^{60}Co , ^{137}Cs a ^{192}Ir . Rozlišujeme dva zásadní principy dodání dávky: dočasná aplikace a permanentní aplikace.

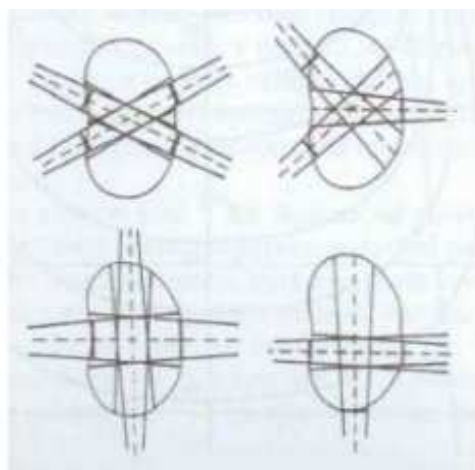
Dočasná aplikace je, když je do těla pacienta zaveden prázdný aplikátor a do něj pomocí principu afterloadingu zaveden na určitou dobu zdroj záření. Afterloadingový přístroj obsahuje zásobní kontejner, který tvoří stínění pro zdroj záření. Do aplikátoru jsou zdroje dopraveny buď mechanickým tenkým lankem, nebo pneumaticky. Zdroj se po určené době v aplikátoru automaticky vrátí do kontejneru.

U permanentní aplikace se zdroj aplikuje přímo do tkáně a tam se nechá vyzářit až do úplné ztráty své aktivity. Na aplikaci se používají jednoduché jehly s dávkovací pistolí. Do míst, kam se má zdroj umístit, se zavede jehla a pistole vypustí zdroj do tkáně. Vhodné jsou zdroje s krátkým poločasem rozpadu (^{198}Au , ^{125}I). [1]

2.3 Ozařovací techniky

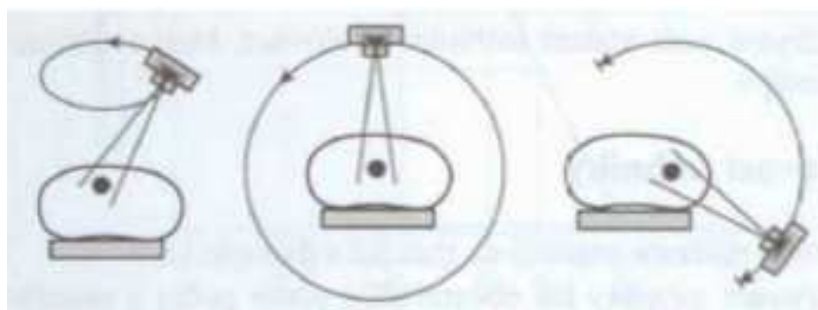
Ozařovací techniky rozdělujeme na statické a dynamické. Statické ozařovací techniky dělíme podle počtu a uspořádání ozařovaných polí. Ozařovací pole je terapeutický svazek ionizujícího záření dopadající na pacienta. Pro ozařování kůže a podkoží pacienta se používá nejjednodušší technika ozařování pomocí jednoho pole. Pro ozařování ložisek hluboko v těle pacienta se používá technika více polí. Statická ozařovací technika je zobrazena na Obrázek 2. Ozařovací techniky se přizpůsobují konkrétním případům, to označujeme jako individuální plánování.

Dynamická technika je ozařování z mnoha polí (Obrázek 3). Zdroj ozařování se obvykle pohybuje kolem pacienta, může ovšem být i v klidu, a potom se otáčí pacient. Výsledkem je co nejmenší dávka záření ve zdravých orgánech a na kůži, a také rozložení dávky záření soustředěné v cílovém objemu. Stanovení skutečné dávky záření hluboko v tkáni je obtížné. Modelová měření se provádějí na fantomech naplněných látkami blízkými svými absorpčními vlastnostmi tkáním lidského těla. [1]



Obrázek 2: Statické techniky ozařování

Zdroj:ROZMAN, Jiří. *Elektronické přístroje v lékařství*.



Obrázek 3: Dynamické techniky ozařování

Zdroj:ROZMAN, Jiří. *Elektronické přístroje v lékařství*.

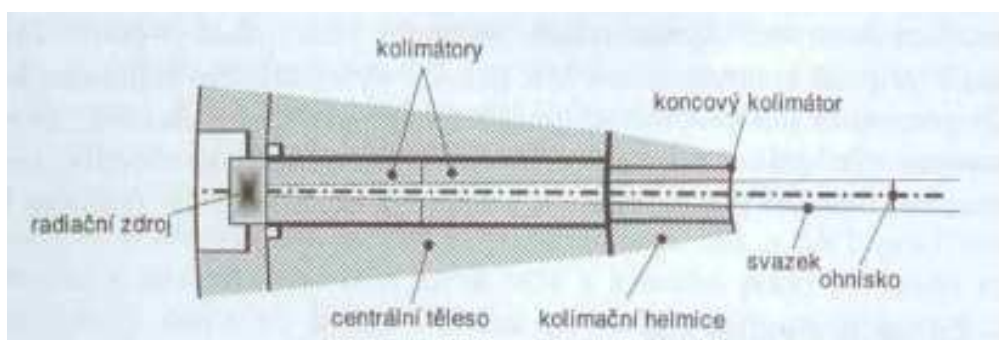
2.4 Stereotaktická radioterapie a radiochirurgie

Cílem stereotaktické radioterapie a radiochirurgie je s vysokou přesností lokalizovat danou oblast v lidském těle a přesně aplikovat vysokou dávku záření. Zároveň co nejšetněji působit na okolní zdravou tkáň. Je založená na počítačem provedené fúzi snímků počítačové tomografie a magnetické rezonance. Stereotaktická radiochirurgie představuje léčbu mozkových lézí pomocí externího ozáření svazky ionizujícího záření. Při stereotaktické radiologii se užívá frakcionačních režimů místo

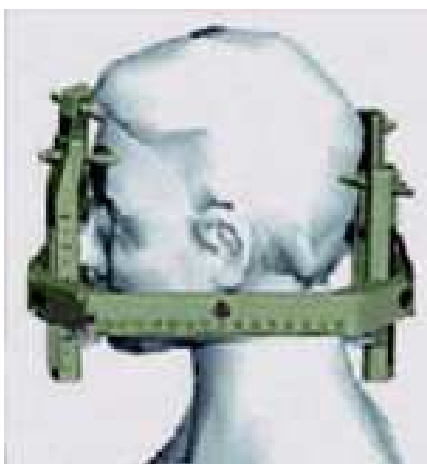
jednorázového ozáření. Stereotaktické ozáření se využívá v léčbě intrakraniálních nebo extrakraniálních nádorů. K fixace při léčbě intrakraniálních lézí se používá stereotaktického rámu (invazivní metoda) nebo stereotaktické masky (neinvazivní metoda). Pro stereotaktickou radioterapii jsou používány: Leksellův gama nůž, Cyberknife (kybernetický nůž) a stereotaktický lineární urychlovač. [1] [3]

2.4.1 Leksellův gama nůž

Leksellův gama nůž je určen výhradně pro stereotaxi. Používá k radiační léčbě nitrolebních nádorů, cévních abnormalit a k ovlivnění některých funkčních onemocnění centrální nervové soustavy. Gama nůž se skládá ze tří hlavních částí: Radiační jednotka, Leksellův stereotaktický rám (Obrázek 6) a Plánovací systém GammaPlan. Komerčně dostupné jsou tři modely Leksellova gama nože (model B, model C a model Perfexion™), jejich uspořádání zdrojů a radiační jednotka jsou téměř identické. V polosférickém tvaru je umístěno přes 200 zdrojů záření, který se skládá z válcových pelet ^{60}Co , které slouží jako bodové zdroje fotonových paprsků. Záření emitované zdrojem je usměrňováno pomocí kolimačního systému. Podle velikosti, tvaru a umístění léčeného ložiska je nastavuje kolimační systém, aby se dosáhlo optimální prostorové dávkové distribuce a šetření zdravé tkáně. Kolimační systém je znázorněn na Obr. 4. [1] [5]

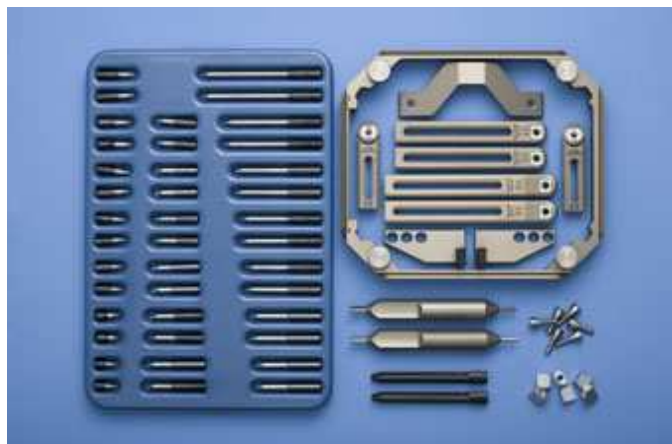


Obrázek 4: Kolimační kanál Leksellova gama nože
Zdroj: ROZMAN, Jiří. *Elektronické přístroje v lékařství*.



Obrázek 5: Stereotaktický rám umístěn na pacientovi

Zdroj: <http://www.neurologiepraxi.cz/pdfs/neu/2011/05/12.pdf>



Obrázek 6: Stereotaktický koordinační rám

2.4.2 Cyberknife

CyberKnife je lineární urychlovač speciálně uzpůsobený pro účely stereotaktické radioterapie. Funguje podobně jako Leksellův gama nůž, ale nespécializuje se na oblasti mozku, ale léčí i nádory v jiných oblastech těla. Zdrojem záření jsou uměle vyrobené fotony o energii 6 MeV. Lineární urychlovač se nachází na robotickém rameni, které se pohybuje kolem pacienta. Pomocí robotického ramene a velmi tenkého tužkového svazku záření umožňuje ozařování z téměř každé pozice. Veškerá činnost – práce robotického ramene – je nepřetržitě počítačově monitorována a kontrolována. Celý systém umí sledovat pozici nádoru během ozařování, tím je schopen reagovat na různé pacientovi pohyby, upravovat záření tak, aby nedošlo k poškození zdravé tkáně a záření bylo zacíleno pouze na nádor. Díky přesnosti sledování pohybu nádoru a jeho přizpůsobení je jeho využití v oblasti léčby malých nádorů v blízkosti životně důležitých struktur. [4] [5]



Obrázek 7: CyberKnife

Zdroj: <http://cyberknife.fno.cz/cs/clanky/cyberknife-kybernuz>

2.4.3 Stereotaktický lineární urychlovač

Lineární urychlovač (Obrázek 8) je standardním ozařovačem radiační onkologie. Produkuje vysokoenergetické rentgenové záření. Pro tvarování svazku se používá sekundární kolimátor, jehož clony vymezují obdélníkové pole v izocentrické vzdálenosti v rozsahu 0-40 cm. Vícelamelový kolimátor je tvořen desítkami párů řízených lamel s malou velikostí.

Běžný kolimátorový systém lineárního urychlovače není vhodný pro stereotaktickou radiochirurgii ani stereotaktickou radioterapii z důvodu relativně velkého polostínu a nedostatečné přesnosti nastavení. Proto je na kolimační systém lineárního urychlovače připevněn nástavec umožňující fixaci výměnných kolimátorů s kruhovým průřezem a to z důvodu dosažení strmějšího dávkového gradientu.

Sférická dávková distribuce je výhodná pro pokrývání mozkových lézí. Pro stereotaktické techniky je určený vícelamelový kolimátor. [1]



Obrázek 8: Lineární urychlovač

Zdroj: http://eamos.pf.jcu.cz/amos/kra/externi/kra_7169/ch06.htm

3. Fyzikální a radiobiologické faktory v radioterapii

Spoluprací fyzikálních a biologických faktorů se dosáhne ideálního terapeutického účinku. Fyzikální parametry ovlivňuje vhodně zvolená ozařovací technika (viz. předchozí kapitola), a to přesným dodáním dávky do poškozeného ložiska. Biologické vlastnosti závisí na radiosenzitivitě konkrétního druhu nádoru, a na vlastnosti okolní zdravé tkáně. Terapeutický poměr je poměr radiosenzitivity nádorové a okolní zdravé tkáně. Ten je důležitý k dosažení dobrého léčebného efektu. Lze jej kvantifikovat různým způsobem: srovnáním křivek dávkové závislosti buněčného přežití N/N_0 pro nádorovou a okolní zdravou tkáň, pomocí biologické efektivní dávky BED nebo pomocí srovnání pravděpodobnostních veličin TCP a NTCP. [2]

3.1 Lineárně-kvadratický model (LQ)

Lineárně-kvadratický model vychází z rozboru mechanismů procesu poškození a usmrcení buněk ionizujícím zářením. Lineárně-kvadratický model se používá především pro deterministické radiační účinky. Deterministický radiační účinek, spočívající ve zničení většího počtu buněk, je zapříčiněn především zlomem obou vláken DNA v jádrech buněk. Radiační poškození buňky závisí na hustotě ionizace v kritickém místě. [2]

Základní rovnice závislosti mezi dávkou D a přežívající frakcí buněk N/N_0 v (semi)logaritmickém měřítku:

$$-\ln(N/N_0) = a \cdot D + \{2 \cdot [(1 - e^{-lT}) \cdot (1 - 1/lT)]/lT\} \cdot bD^2 - \ln 2 \cdot T/T_{2r} \quad (4)$$

b..... faktory udávající pravděpodobnosti poškození

a..... b-procesy

T ozařovací doba

l rychlost buněčné reparační

T_{2r} doba zdvojení počtu buněk repopulací

Koeficient v lomené závorce je tzv. Lea-Catchesidův faktor, zachycující vliv buněčné reparační během ozařování. Lineární člen $a \cdot D$ je dominantní pro časně reagující tkáň, kvadratický člen $b \cdot D^2$ se výrazněji uplatňuje u pozdně reagujících tkání. Na Obrázek 9 je vyjádřena hodnota poměru a/b , která charakterizuje zakřivení grafu závislosti přežívající frakce buněk $\ln(N/N_0)$ na dávce. [2]

3.2 Biologická efektivní dávka BED

Logaritmická efektivita ozáření E je úměrná celkové dávce D s koeficienty a a $[1 + d/(a/b)]$. Vztah biologického účinku k frakcionaci dávky a poměru a/b dané tkáně vyjadřuje druhý koeficient $([1 + d/(a/b)])$. Biologický ekvivalent dávky se zavádí pro vyjádření závislosti biologického účinku záření na frakcionaci dávky. [2]

$$BED = D \cdot [1 + d/(a/b)] \quad (5)$$

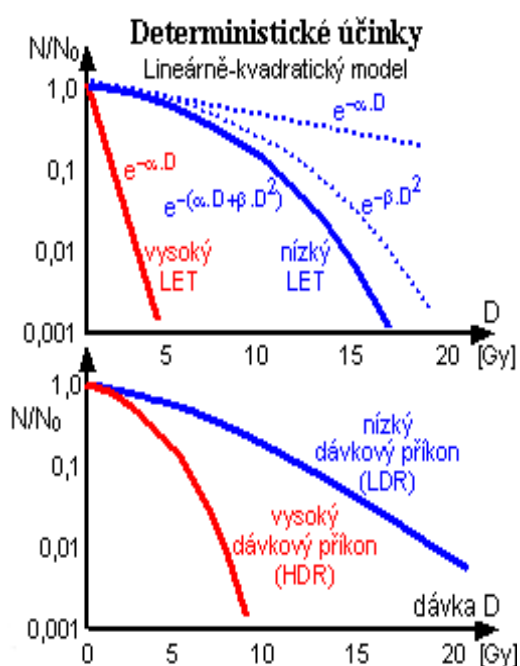
Jelikož platí:

$$\lim_{d \rightarrow 0} BED = D \quad (6)$$

tak BED představuje fiktivní dávku, která by vedla k témuž biologickému účinku, kdyby celková dávka D byla dodávána v nekonečně velkém počtu nekonečně malých frakcí. Konkrétní hodnoty BED se vyjadřují v dávkových jednotkách [Gy] s indexem daným numerickou hodnotou poměru a/b pro konkrétní tkáň – $BED_{a/b}$.

BED má význam jako užitečný nástroj pro vzájemné porovnávání účinků různých frakcionačních režimů. Terapeutický poměr (TR) radiační citlivosti nádorové tkáně a okolní zdravé tkáně lze kvantifikovat jako poměr BED pro nádorovou tkáň (TU) a normální zdravou tkáň (NT) :

$$TR_{BED} = BED_{TU} / BED_{NT} \quad (7)$$



Obrázek 9: Závislost přežívající frakce buněk N/N_0 na dávce podle lineárně-kvadratického modelu

Zdroj: <http://astronuklfyzika.cz/Fyzika-NuklMed.htm>

3.3 Predikce radioterapeutického efektu – pravděpodobnost vyléčení nádoru TCP a poškození normální tkáně NTCP

Pravděpodobnost vyléčení nádoru – TCP – je veličina pro odhad úspěšnosti léčby. Úspěšná léčba spočívá v likvidaci pokud možno všech klonogenních buněk v nádorovém ložisku, které by byly schopny znovu obnovit nádor. Radiobiologický účinek i chování buněčných populací má pravděpodobnostní charakter. Pravděpodobnost, že po ozáření nedojde k opětovnému dělení klonogenních buněk je dána exponenciálním vztahem:

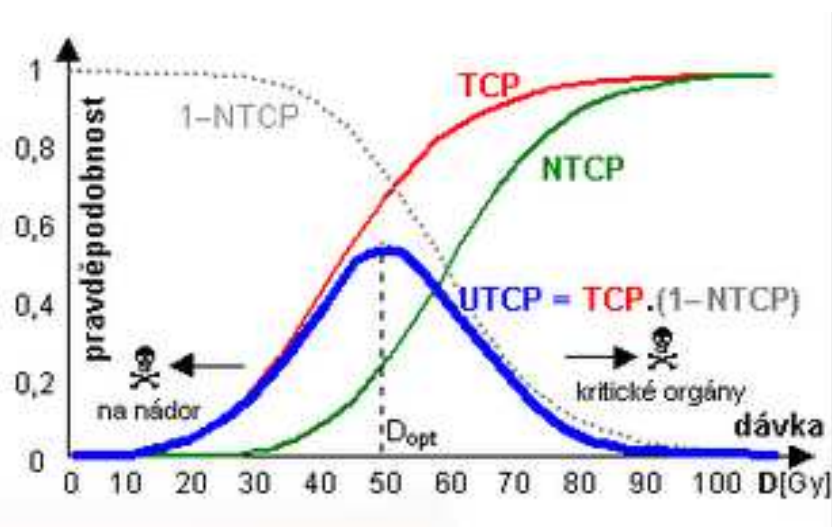
$$TCP = e^{-N} \quad (8)$$

N počet přežilých klonogenních buněk v ložisku po ozáření

Když dosadíme N z LQ modelu, dostaneme dvojité exponenciální vztah pro závislost TCP na dávce D (6).

$$TCP(D) = e^{-N_0 e^{-(aD+bD^2)}} = e^{-N_0 e^{-aBED}} \quad (9)$$

N_0 původní počet klonogenních buněk v tumoru před ozářením



Obrázek 10: Grafické znázornění závislosti TCP, NTCP a UTCP na dávce

Zdroj: <http://astronuklfyzika.cz/Fyzika-NuklMed.htm>

Graf funkce (9) má esovitý tvar, pro nízké dávky do 20-30 Gy je TCP blízké nule, poté stoupá lineárně a pro dávky nad 80-100 Gy postupně dostává do stavu nasycení $TCP \rightarrow 1$ (100 % účinek). Křivka TCP je znázorněna na Obrázek 10 červenou křivkou.

Pravděpodobnost komplikací z poškození normální tkáně – NTCP – se zavádí pro použití nežádoucích biologických účinků na normální zdravou tkáň při radioterapii. NTCP vychází ze stejných Poissonových stochastických zákonitostí radiačního usmrčení a přežití buněk jako TCP, ovšem aplikovaných na zdravou tkáň, ozařovanou zlomkem dávky D .

$$NTCP(D, V) = e^{-N_0 \cdot V^{-k} \cdot e^{-(aD+bD^2)}} = e^{-N_0 V^{-k} e^{-aBED_{NT}}} \quad (10)$$

V [%/100]..... relativní podíl objemu ozařené normální tkáně

k objemový efekt

BED_{NT} biologická efektivní dávka pro normální tkáň

N_0 požadavek na minimální počet přeživších buněk v NT

Závislost NTCP na dávce má podobný tvar jako TCP, ale je posunuta k vyšším dávkám D , jelikož je ozařena jen část objemu normální tkáně. Na Obrázek 10 NTCP znázorněna zelenou křivkou. V radioterapii je snaho maximalizovat TCP ($TPC \rightarrow 1$) a minimalizovat NTCP ($NTCP \rightarrow 0$).

Pravděpodobnost nekomplikované léčby UTCP se zavádí pro posouzení radioterapeutické optimalizace. Jde o kombinaci veličiny TCP a NTCP

$$UTCP = TCP \cdot (1 - NTCP) \quad (11)$$

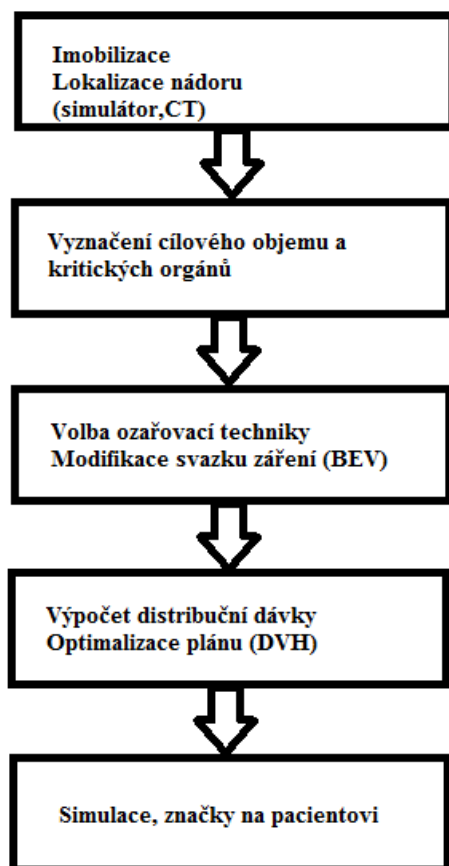
Jestliže s cílovým ozařovaným objemem sousedí více kritických normálních tkání, vystupují pravděpodobnosti $NTCP_i$ komplikací u i -tého kritického orgánu v součinu koeficientů $(1-NTCP_i)$:

$$UTCP = TCP \cdot \prod_{i=1}^n (1 - NTCP_i) \quad (12)$$

Křivka závislosti NTCP na dávce je nulová při malých dávkách, při optimální dávce roste k maximu a poté zase klesá k nule pro příliš vysoké dávky, které poškozuji zdravé kritické tkáně. Křivka je modře znázorněna na Obrázek 10. Poloha a výška maxima UTCP závisí na přesnosti ozařovací metody.[2]

4. Postup plánování radioterapie

Cílem radioterapie je ozáření nádoru terapeutickou dávkou za cenu minimálního poškození zdravé tkáně. Příprava pacienta probíhá na simulátoru, který umožňuje lokalizovat, simulovat a verifikovat ozařované objemy. Simulátory jsou klasické, založené na principu konvenční simulace (na principu fluoroskopie), či virtuální simulace (CT simulátor s inkorporovaným CT přístrojem). Celé plánování ozařování je jistěno systémem několika kontrol s cílem dosáhnout maximální efektivity zákroku při zachování minimálního rizika ozáření zdravých tkání. Celé plánování probíhá v několika krocích.



Obrázek 11: Proces plánování radioterapie

Zdroj: ROZMAN, Jiří. *Elektronické přístroje v lékařství*.

4.1 Fixace a lokalizace

Fixace pacienta je důležitou podmínkou správné léčby zářením. Poloha pacienta pro ozařování se určuje hned na začátku léčby. Zvolená poloha pacienta musí být přesná, stabilní a reprodukovatelná. Musí umožňovat fixaci pacienta po celou dobu provádění ozařování. Tato příprava je zcela zásadní. Ozařovanou oblast fixujeme nejčastěji neinvazivně fixačními a polohovacími pomůckami (umělohmotné masky, klíny, podložky, Obrázek 12, Obrázek 13) nebo invazivně stereotaktickým rámem (Obrázek 6). Na kůži pacienta se namalují značky podle laserového zaměřovacího systému, které slouží pro správné zarovnání souřadnicového systému plánování s pacientem.



Obrázek 12: Fixační pomůcky

Zdroj: Molenda, Lukáš, *přednášky radioterapeutické přístroje VŠB*



Obrázek 13: Termoplastová fixační maska

Zdroj:

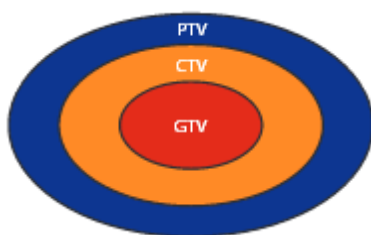
http://www.onkokurz.cz/lekce/28/185/_obsah/

Poté, co je pacient znehybněn, lze pomocí simulátoru provést lokalizaci – předběžné zaměření cílového objemu. Pacient absolvuje plánovací CT zobrazení (při plánování v oblasti mozku a prostaty i MR plánovací vyšetření), to poskytuje kvalitní geometrické zobrazení anatomie pacienta. Na základě snímku se stanoví předběžné referenční izocentrum – bod v těle pacienta, který je blízko středu nádoru. Jakmile je pacient uložen ve správné pozici a izocentrum je nastaveno na žádané místo, zakreslí se značky na kůži v místě projekce laserových paprsků laserového pozičního systému. Simulátor s inkorporovaným CT má za výhodu okamžitého provedení plánovacího vyšetření pro zakreslení a snižuje se riziko vzniku chyby při opětovné fixaci.[7]

4.2 Konturování

Konturování probíhá po odeslání dat získaných z CT do plánovacího systému. Plánování radioterapie na základě CT umožňuje konturovat cílové objemy na jednotlivých axiálních řezech. Lékař po 3D rekonstrukci nasnímaných obrazů zakreslí obrys pacienta, objemy a obrysy struktur skeletu, cílových objemů a kritických orgánů.

V radiační onkologii se definují tři cílové objemy, které berou v úvahu mikroskopické šíření nádoru, pohyb orgánů a nepřesnost nastavení. Zobrazeny na Obrázek 14. První cílový objem je GTV (Gross Tumor Volume) je to zobrazený makroskopický nádor. Pro úspěšnou léčbu se musí brát v úvahu i mikroskopické šíření nádoru a proto se kolem GTV přidává bezpečnostní lem CTV (Clinical Target Volume). Dále, jak už bylo řečeno, se musí zohlednit i fyziologické pohyby orgánů a přesnost nastavení pacienta při ozařování a to nám umožňuje PTV (Planning Target Volume), lem kolem CTV.[6]



Obrázek 14: Cílové objemy
v radioterapii

Zdroj:

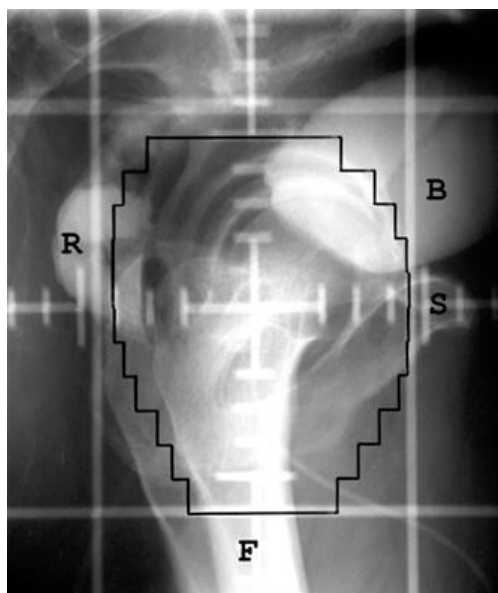
http://www.czechurol.cz/dwnld/10_02_81_91.pdf

4.3 Plánování svazku záření

Do programu plánovacího systému se zadávají vstupní údaje, ze kterých se vypočítává rozložení a velikost dávky ozáření. Jsou to údaje o ozařovači (dozimetrické údaje o svazku záření pro všechny energie a druhy záření, údaje o ozařovaném objemu), informace o anatomických strukturách cílového objemu a kritických orgánů (jejich tvar a poloha v těle pacienta). Dále jsou zadávány údaje o léčebném záměru (důležité hodnoty dávky v cílovém objemu a kritických orgánech, frakcionace dávky).

Po dodání informací plánovacího systému následuje rozvržení ozařovacích polí. Nejčastěji se používají techniky dvou, tří nebo čtyř polí. Složitější techniky (IMRT – radioterapie s modulovanou intenzitou svazku – viz dále) pak využívají i sedm či více polí.

Výstupní svazek záření z ozařovače má čtvercový nebo pravoúhlý průřez. Aby byl modifikován na definovaný tvar nádoru, jsou používány speciální nastavitelné kolimátory MLC (MultiLeaf Collimator). Jedná se o systém počítačově řízených lamel, které jde libovolně tvarovat ozařovací pole a tím šetří okolní zdravé tkáně.

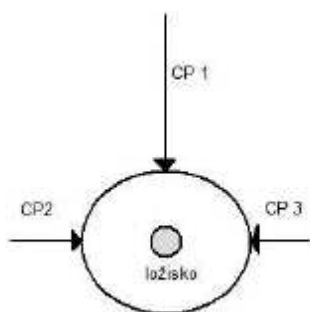


Obrázek 15: Verifikační snímek ze simulátoru

Zdroj: KUNA Pavel, NAVRÁTIL Leoš.
Klinická Radiobiologie.

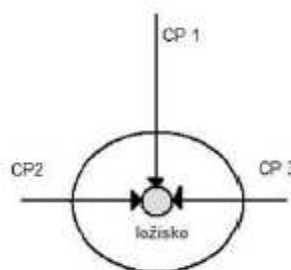
IMRT je radioterapie s modulovanou intenzitou svazku. Tato technika využívá kombinaci více ozařovacích polí. Díky pohybu lamel MLC během ozařování, je svazek rozdělen na jednotlivé segmenty, které mají rozdílnou intenzitu záření. Tím je zajištěno, že mimo cílový objem je dosaženo prudkého poklesu dávky, a zároveň je chráněna zdravá tkáň.

Do ozařovací polohy se může pacient nastavovat dvěma způsoby. Záleží na vzdálenosti mezi



Obrázek 16: SSD (skin source distance)-OK (ohnisko-kůže)

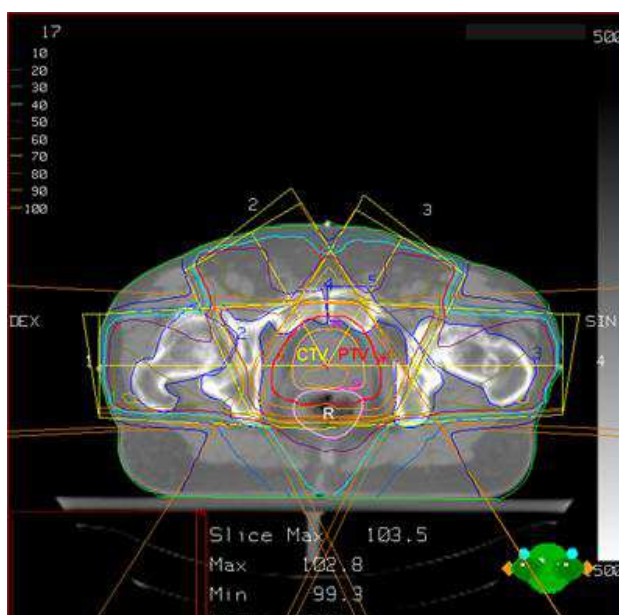
Zdroj: Molenda, Lukáš,
*přednášky radioterapeutické
přístroje VŠB*



Obrázek 17: SAD (skin axis distance)-IZO (izocentrum)

Zdroj: Molenda, Lukáš,
*přednášky radioterapeutické
přístroje VŠB*

zdrojem záření a povrchem pacienta. První způsob je zakreslen na Obrázek 16. Vzdálenost od zdroje k povrchu pacienta se označuje jako OK (ohnisko – kůže; SSD – skin source distance). Tato vzdálenost je pro lineární ozařovače definována ve vzdálenosti 100 cm, pro kobaltový ozařovač je to 80 cm. Druhý typ je znázorněn na Obrázek 17. Nastavení je IZO (izocentrum; SAD – skin axis distance), kdy všechny paprsky míří do středu cílového objemu.



Obrázek 18: Izodózové křivky v transverzální rovině v úrovni izocentra, 3D-CRT, technika 4polí
Zdroj: http://eamos.pf.jcu.cz/amos/kra/externi/kra_7169/c

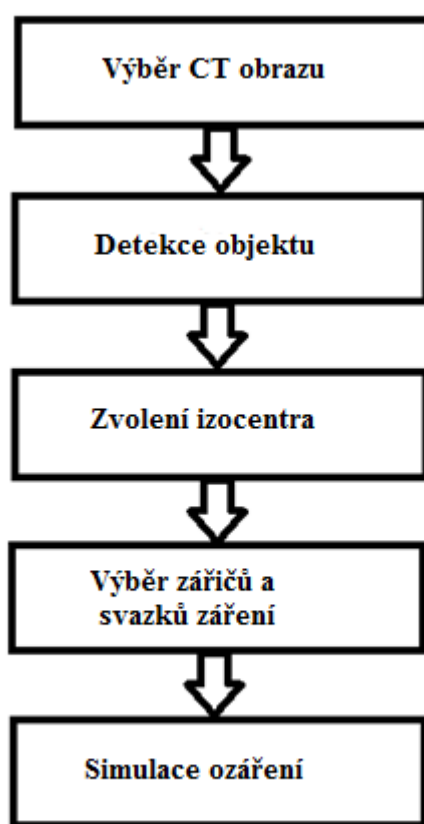
4.4 Simulace ozařovacího plánu

Posledním krokem simulace je umístění pacienta do stabilizované polohy pomocí fixačních pomůcek, laserového zaměřovacího systému a určení vhodné polohy pacienta vůči izocentru. Po konečném umístění se provede nová kalibrace polohy pacienta a zaznamenají se značky, které budou sloužit k přesnému umístění pacienta na každé frakci. Když je veškeré nastavení ozařovacího plánu v pořádku, pořídí se pomocí záznamového zařízení simulační snímky, které se porovnají s CT snímky. Portálovým zobrazovacím systémem je provedena kontrola a pořízené snímky jsou porovnány s plánem. Po úspěšné simulaci podstoupí pacient první ozáření. Přístroje mohou být vybaveny i systémem pro snímání a kontrolu polohy pacienta během ozařování. To umožňuje zohlednit dýchací pohyby.

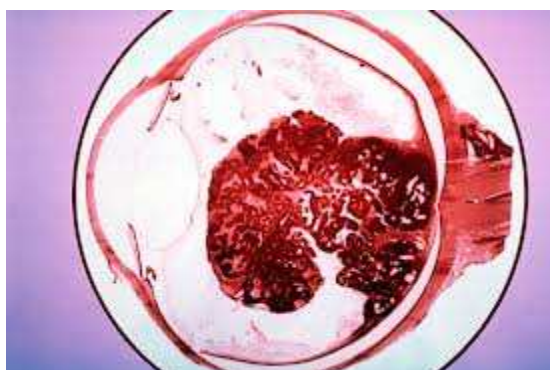
5. Popis vytvořeného programu

Úkolem praktické části je seznámení se softwarovým prostředím pro plánování radioterapie. Vytvořený program byl navržen ve vývojovém prostředí MATLAB - GUIDE. Pro simulaci ozařovacího procesu radioterapie je jako vzorový nádor zvolen Retinoblastom, zobrazen na Obrázek 20.

Vytvořený program je rozdělen do několika částí, které postupují podle následujícího blokového schématu na **Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.**



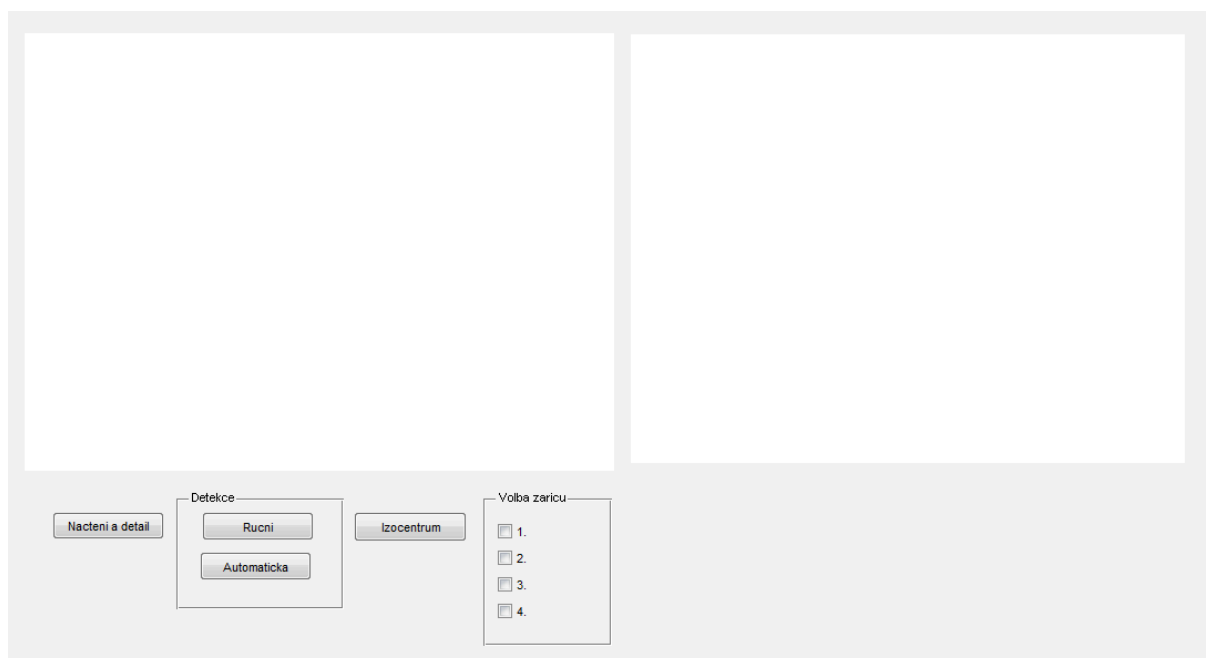
Obrázek 19: Blokové schéma vytvořeného programu



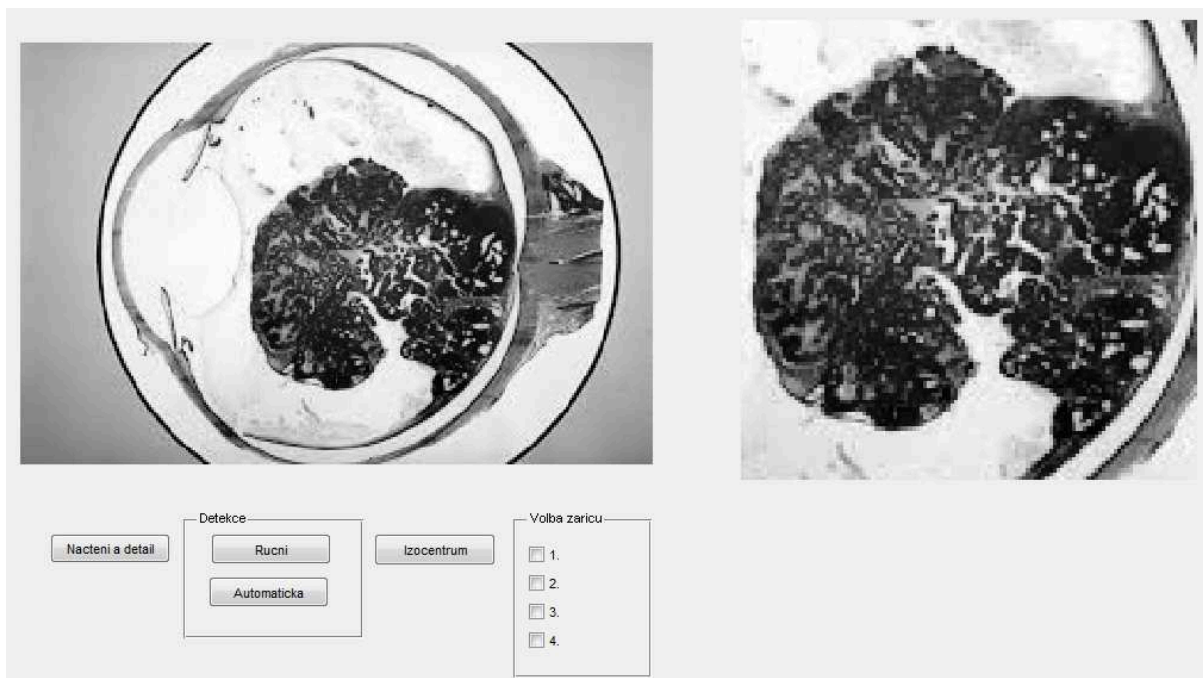
Obrázek 20: Retinoblastom – zvolený nádor na ukázkou procesu radioterapie

Zdroj:<http://www.clinicaladvisor.com/retinoblastoma/slideshow/1082/#5>

Grafické prostředí programu – viz. Obrázek 21 – je rozděleno na dva bloky, které odpovídají částem blokového schématu na **Chyba! Nenalezen zdroj odkazů..** V Horní části je pracovní plocha, kde se zobrazuje zvolený snímek a uživatelem vybraný detail nádoru, na kterém se následně provádí detekce. V dolní části okna je skupina tlačítek ze kterých si uživatel postupně vybírá požadované úkony. Zvolený CT snímek a požadovaný detail je zobrazen na Obrázek 22.



Obrázek 21: Základní prostředí



Obrázek 22: Zobrazovaný snímek s vybraným detailem

5.1 Segmentace obrazu

Segmentace obrazu je metoda založená na různých principech zpracování obrazu. Slouží k automatickému rozdělení oblasti na oblasti se společnými vlastnostmi. Segmentaci můžeme provádět několika možnými způsoby. V našem případě jsem využila ruční segmentace a automatické segmentace pomocí detekce aktivních kontur.

5.1.1 Ruční detekce

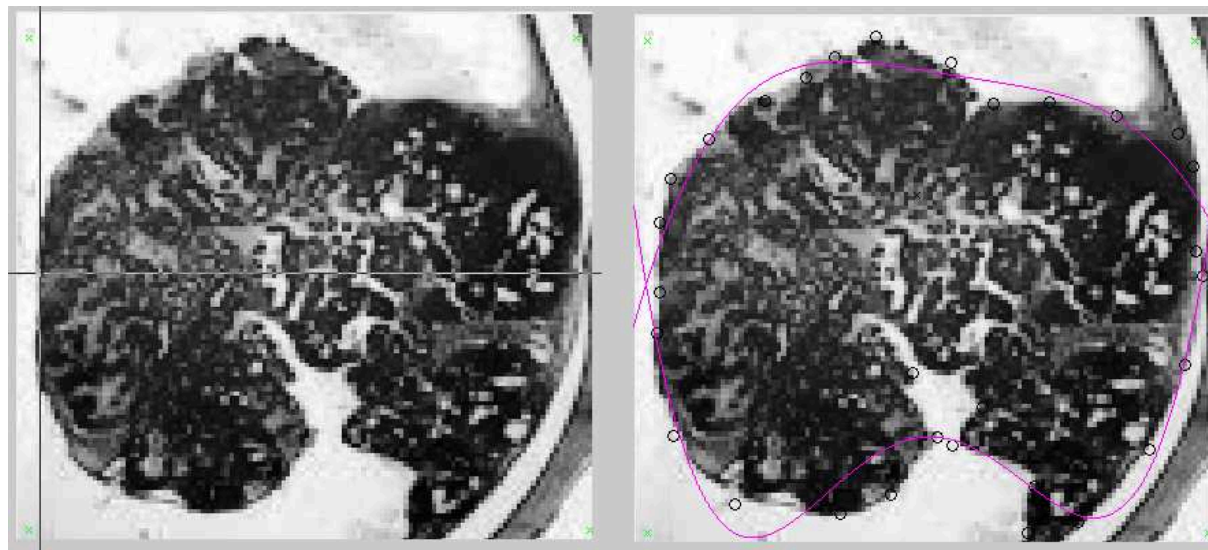
Postup práce při ruční detekci je znázorněn schématem na obrázku 23. Nádor se postupně ohraničí z obou stran určitým počtem bodů a následně proloží polynomem 4. řádu.

Postup detekce je znázorněn na Obrázek 24. V levé části je zobrazen vlastní výběr bodů, v pravé



Obrázek 23: Blokové schéma ruční detekce objektu

části obrázku je pak zobrazen výsledný ručně ohraničený nádor. Vybrané body jsou znázorněny černým kroužkem, růžovou křivkou proložený polynom.



Obrázek 24: Zobrazení ruční detekce

5.1.2 Automatická detekce

Jedna z metod automatické detekce je metoda vycházející z detekce hran. Jedná se o oblast v obrazu, kdy se hodnota bodů v obrazu prudce mění. Celkový proces detekce hran má tři fáze: filtrování, diferenciaci a detekci. Filtrací se z obrazu odstraňuje nežádoucí šum. Diferenciace zvýrazní oblasti v obraze, kde je změna intenzity jasu obrazu významná. Body, kde je změna intenzity nejvýznamnější, jsou poté detekovány a lokalizovány. [9]

Vybranou metodou je metoda aktivních kontur. Jedná se o metodu postupného tvarování kontur až ke hraně objektu. Je to model, kdy je řízená uzavřená kontura, která se deformuje vlivem tzv. vnitřních, obrazových a vnějších sil. Vnější síly jsou výsledkem počátečního umístění kontury, vnitřní síly kontrolují hladkost průběhu a obrazové síly směřují tvarování kontury směrem ke hraně objektu. [9]

Kontura je reprezentována diskrétně:

$$v_n = [x_n, y_n], \text{ pro } n = 0, 1, \dots, N \quad (13)$$

E_N vnitřní energie kontury

E_I energie obrazu

E_T energie omezení

Existuje více postupů měření uvedených energií např. tzv. nenasytný algoritmus, který definuje vnitřní energii kontury jako energii spojitosti E_C a zakřivení E_K .

$$E_S = \sum_{n=1}^N E_N\{v_n\} + \sum_{n=1}^N E_I\{v_n\} + \sum_{n=1}^N E_T\{v_n\} \quad (14)$$

$$E_N = \alpha(n)E_C\{v_n\} + \beta(n)E_K\{v_n\} \quad (15)$$

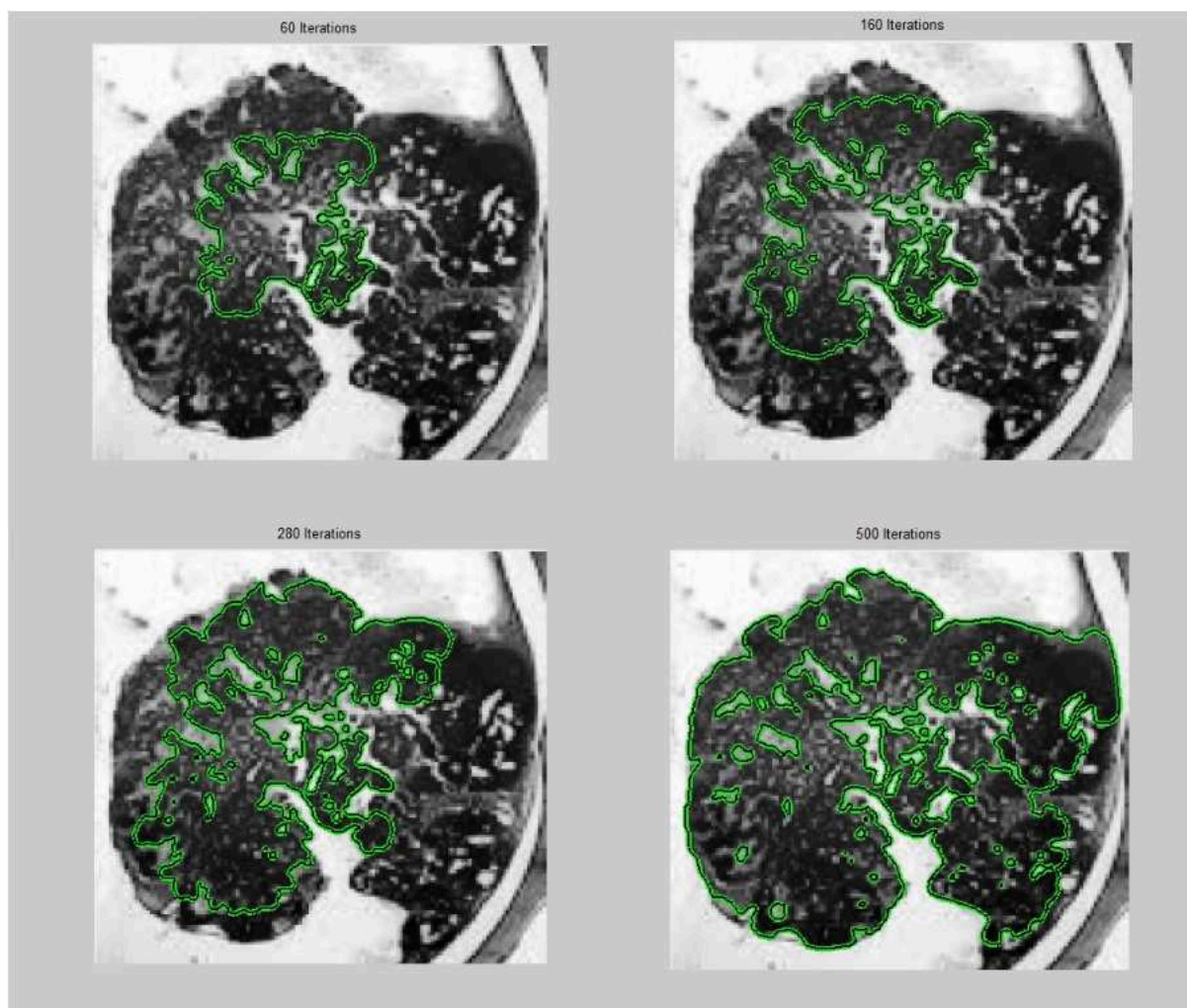
$$E_C = \frac{d - |v_n - v_{n-1}|}{\max\{d - |v_n(j) - v_{n-1}| \}} \quad (16)$$

$$E_K = \frac{|v_{n-1} - 2v_n + v_{n+1}|^2}{\max\{|v_{n-1} - 2v_n(j) + v_{n+1}|^2\}} \quad (17)$$

$\alpha(n), \beta(n)$ kontrola elasticity a tuhosti kontury

d průměrný obvod kontury

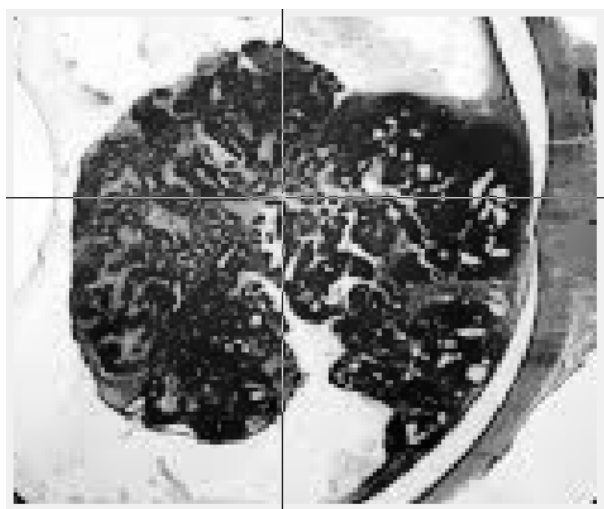
$v_n(j)$ osmi-okolí bodu $v_n, j=1, 2, \dots, 8$



Obrázek 25: Detekce objektu pomocí aktivních kontur

5.2 Zvolení izocentra

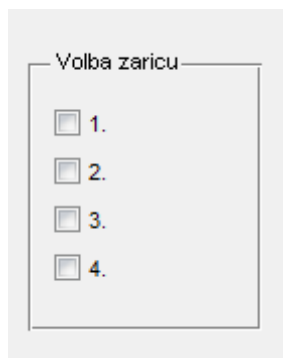
V ozařovacím plánu se izocentrum volí co nejbližže těžišti ozařovaného objemu. Ve vytvořeném programu si uživatel izocentrum volí sám. Volba se provádí pomocí kurzoru, který označí jeden konkrétní bod, jehož hodnota se uloží do paměti. Výběr izocentra je zobrazen na Obrázek 26. Do izocentra poté dodávají dávku záření všechny zvolené zářiče.



Obrázek 26: Volba izocentra pomocí kurzoru

5.3 Volba zářičů

Zářiče se volí pomocí tlačítek checkbox –Obrázek 27. Program umožňuje volbu ze čtyř staticky umístěných zářičů. Jejich poloha je znázorněna na Obrázek 28. Každý zářič je nastaven tak, aby vyzařoval se stejnou intenzitou a kolimační šířkou v izocentru nastavenou na 14mm.



Obrázek 27: Volba zářičů



Obrázek 28: Zobrazení zvolených zářičů

5.4 Výpočet dávky

Výpočet dávky dodaný do cílového objemu pacienta je simulovaný jako průběh intenzity ionizujícího záření. Simulace záření je prováděna ze všech pevně daných zdrojů záření do předem zvoleného izocentra (jenž je popsáno v předchozí kapitole). Mezi vlastnosti ionizujícího záření je energetický útlum, který v závislosti na vzdálenosti od zdroje klesá podle vztahu:

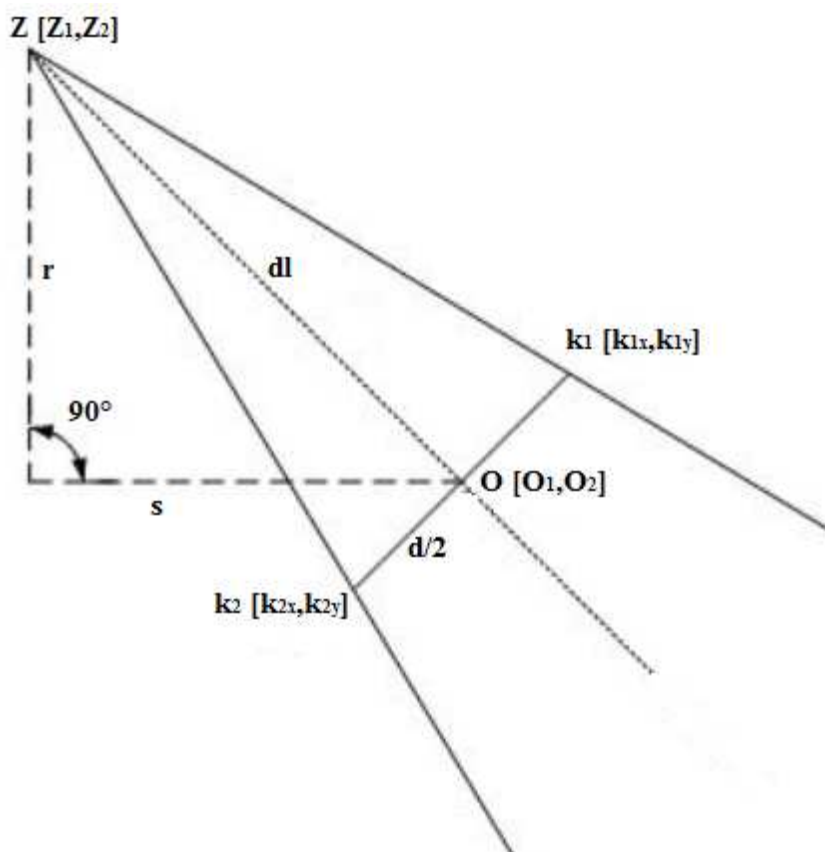
$$\approx 1/d^2 \quad (18)$$

d..... vzdálenost od zdroje

Optimální dávka dodaná do nádoru záleží na správném nastavení počtu zdrojů záření. Jejich intenzita záření se v izocentru sčítá. Kolimační svazek (Obrázek 29) je tvořen dvěma přímkami, které se dají popsat obecnou rovnicí přímky:

$$y = a \cdot x + b \quad (19)$$

- x, y souřadnice v kartézské soustavě
 a koeficient určující směr přímky
 b koeficient určující posunutí přímky



Obrázek 29: Kolimační svazek vypočtu záření

Kolimační svazek záření o šířce d vznikl z dvou přímek směřujících od zdroje do bodu k_1 a k_2 . Oba body leží od ohniska ve vzdálenosti $d/2$ od ohniska O . Souřadnice bodů k_1 a k_2 se vypočítají podle následujících rovnic (rovnice 20-23). Jestliže jsou dané souřadnice zdroje, pak vzdálenost ohniska od zdroje (dl) můžeme vypočítat z Pythagorovy věty (rovnice 24).

$$k_{1x} = O_1 - \frac{d}{2} \cdot \frac{O_2 - Z_2}{dl} \quad (20)$$

$$k_{1y} = O_2 + \frac{d}{2} \cdot \frac{O_1 - Z_1}{dl} \quad (21)$$

$$k_{2x} = O_1 + \frac{d}{2} \cdot \frac{O_2 - Z_2}{dl} \quad (22)$$

$$k_{2y} = O_2 - \frac{d}{2} \cdot \frac{O_1 - Z_1}{dl} \quad (23)$$

$$dl = \sqrt{(O_1 - Z_1)^2 + (O_2 - Z_2)^2} \quad (24)$$

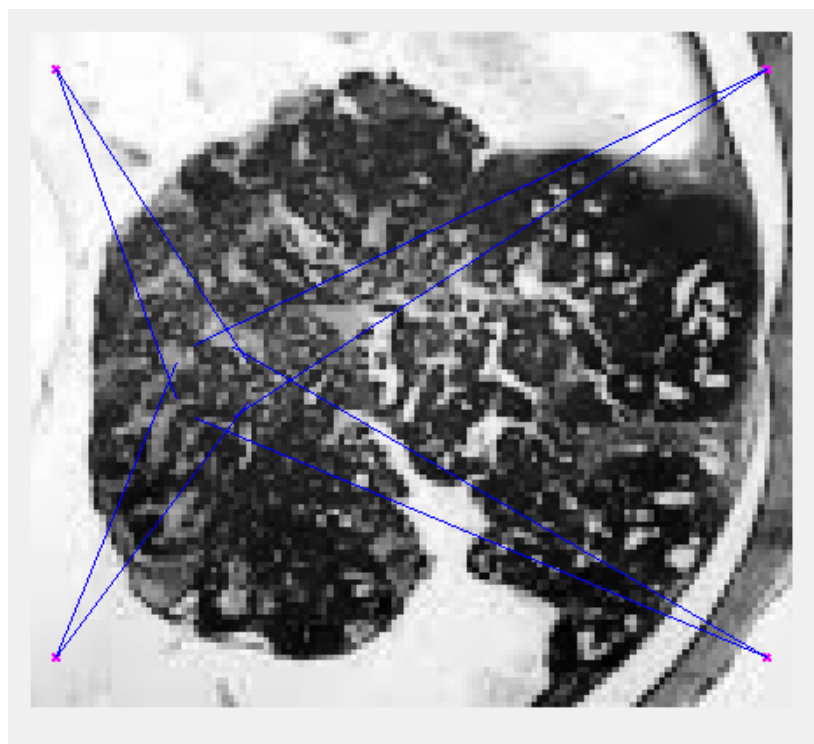
O_1, O_2 souřadnice ohniska

Z_1, Z_2 souřadnice zdroje

dl vzdálenost ohniska od zdroje

$d/2$ polovina kolimační šířky

Záření je definováno více zmíněnými rovnicemi přímek, které vymezují svazek záření. Hodnota záření v izocentru je přímo úměrná počtu záření. Simulace svazku záření ze všech čtyř zářičů je znázorněna na Obrázek 30.



Obrázek 30: Zobrazení simulovaného svazku záření

Závěr

Práce zahrnuje informace o ionizujícím záření a jeho účincích na lidské tělo. Jeho využití v oblasti medicíny na léčbu zhoubných a nezahubných nádorů. Úvodní část práce je věnována zpracování teoretických poznatků o radioterapii. Výběrem vhodně zvolené metody pro ozařování. Důležitou roli hraje umístění ozařovaného cílového objemu a dávka dodaná do těla. Při plánování radioterapie se tím zabývá vytvořený ozařovací plán.

V praktické části jsem navrhla program v prostředí MATLAB – GUIDE. Výsledný program je schopný po načtení zvoleného snímku detekovat ozařovaný objekt. Umístění čtyř zářičů je statické a uživatel si může vybrat jejich požadovaný počet. Svazek záření je modelován do předem zvoleného izocentra. Kolimační šířka zvoleného svazu záření je daná na 14 mm v izocentru. Celé ozařování probíhá v 2D poli.

Cílem práce bylo teoretický i prakticky přiblížit zjednodušené plánování radioterapie laické veřejnosti a to tento program, dle mého názoru, částečně umožňuje.

Seznam použité literatury

- [1] ROZMAN, Jiří. *Elektronické přístroje v lékařství*. 1. vyd. Praha: Academia, 2006. 10173. ISBN 80-200-1308-3.
- [2] ULLMANN, Vojtěch; *Jaderná fyzika a fyzika ionizujících záření* [online]. Ostrava, 2002. Dostupné z WWW <http://astronuklfyzika.cz/Fyzika-NuklMed.htm>
- [3] ŠIMONOVÁ, Gabriela a Roman LIŠČÁK. Stereotaktická radiochirurgie a radioterapie gama nožem. *Onkologie* [online]. 2011 [cit. 2014-01-18]. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2011/02/05.pdf>
- [4] CyberKnife - Kybernůž. [online]. [cit. 2014-01-18]. Dostupné z: <http://cyberknife.fno.cz/cs/clanky/cyberknife-kybernuz>
- [5] DOC. MUDR. FELTL, PH. D., MBA, David a Eva MUDR. SKÁCELÍKOVÁ. Stereotaktická radioterapie. *Postgraduální medicína* [online]. 2013 [cit. 2014-01-18]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/stereotakticka-radioterapie-469561>
- [6] ODRÁŽKA, Karel, Martin DOLEŽEL a Jaroslav VAŇÁSEK. Moderní metody zevní radioterapie v léčbě karcinomu prostaty. [online]. 2010 [cit. 2014-01-18]. Dostupné z: http://www.czechurol.cz/dwnld/1002_81_91.pdf
- [7] HYNKOVÁ, L., H. DOLEŽELOVÁ a P. ŠLAMPA. Radioterapie - učební texty pro studenty 5. roč. LF MU Brno.
- [8] SOUMAROVÁ, Renata. Radioterapie. [online]. 2011 [cit. 2014-01-18]. Dostupné z: <http://www.mojemedicina.cz/lekari-o-zhoubnych-nadorech/radioterapie/>
- [9] ŠPANĚL, Michal. Obrazové segmentační techniky: Přehled existujících metod. [online]. [cit. 2014-01-18]. Dostupné z: <http://www.fit.vutbr.cz/~spanel/segmentace/>
- [10] KUNA Pavel, NAVRÁTIL Leoš. *Klinická Radiobiologie*. 1. vyd. Praha: Manus, 2005. 222 s. ISBN 80-86571-09-2.